

**Tablets swelling and liberating carbon dioxide to prolong residence time in stomach, contain active material, liberation modifier, carbonate and hydrophilic polymer**

Publication number: FR2784583

Publication date: 2000-04-21

Inventor: ALAUX GERARD; ANDRE FREDERIC; CUINE ALAIN;  
LEWIS GARETH

Applicant: SYNTHELABO (FR)

Classification:

- International: A61K9/22; A61K9/24; A61K9/46; A61K31/166;  
A61K31/341; A61K31/40; A61K31/43; A61K31/4468;  
A61K31/565; A61K31/63; A61K47/04; A61K47/10;  
A61K47/12; A61K47/14; A61K47/20; A61K47/32;  
A61K47/34; A61K47/36; A61K47/38; A61K47/42;  
A61K47/44; A61P1/16; A61P9/12; A61P13/02;  
A61P13/08; A61P25/14; A61P31/04; A61K9/22;  
A61K9/24; A61K9/46; A61K31/166; A61K31/341;  
A61K31/40; A61K31/429; A61K31/4468; A61K31/565;  
A61K31/63; A61K47/02; A61K47/10; A61K47/12;  
A61K47/14; A61K47/20; A61K47/32; A61K47/34;  
A61K47/36; A61K47/38; A61K47/42; A61K47/44;  
A61P1/00; A61P9/00; A61P13/00; A61P25/00;  
A61P31/00; (IPC1-7): A61K31/166; A61P25/14

- european: A61K9/00L6; A61K9/20K4B; A61K31/166; A61K31/40

Application number: FR19980012977 19981016

Priority number(s): FR19980012977 19981016

Also published as:

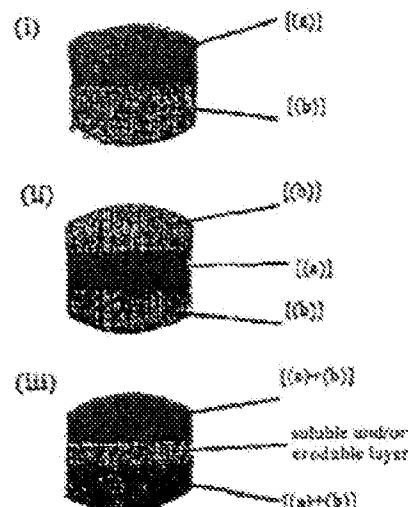
WO0023045 (A1)  
EP1121099 (A1)  
US6861072 (B1)  
EP1121099 (A0)  
CA2347105 (A1)

[more >>](#)

[Report a data error here](#)

**Abstract of FR2784583**

Pharmaceutical compositions that remain in the stomach for prolonged periods have two or three layers comprising: (a) an active material associated with an excipient to modify its liberation; and (b) a system to generate carbon dioxide in a swellable hydrophilic polymeric matrix. Pharmaceutical compositions that remain in the stomach for prolonged periods have two or three layers comprising: (a) an active material associated with an excipient to modify its liberation; and (b) a system to generate carbon dioxide in a swellable hydrophilic polymeric matrix, such that (a) and (b) may be in the same layer ((a)+(b)) or in different layers ((a)) and ((b)), any redundant layers in each tablet may have different ingredients and dimensions.



Data supplied from the esp@cenet database - Worldwide



(19) RÉPUBLIQUE FRANÇAISE  
INSTITUT NATIONAL  
DE LA PROPRIÉTÉ INDUSTRIELLE  
PARIS

(11) N° de publication :  
(à n'utiliser que pour les  
commandes de reproduction)

2 784 583

(21) N° d'enregistrement national :

98 12977

(61) Int Cl<sup>7</sup> : A 61 K 31/166, A 61 P 25/14

(12)

## DEMANDE DE BREVET D'INVENTION

A1

(22) Date de dépôt : 16.10.98.

(30) Priorité :

(43) Date de mise à la disposition du public de la demande : 21.04.00 Bulletin 00/16.

(50) Liste des documents cités dans le rapport de recherche préliminaire : Se reporter à la fin du présent fascicule

(60) Références à d'autres documents nationaux apparentés :

(71) Demandeur(s) : SYNTHELABO Société anonyme --- FR.

(72) Inventeur(s) : ALAUX GERARD, ANDRE  
FREDERIC, CUINE ALAIN et LEWIS GARETH.

(73) Titulaire(s) :

(74) Mandataire(s) : SANOFI-SYNTHELABO.

### (64) COMPOSITION PHARMACEUTIQUE A RÉSIDENCE GASTRIQUE ET A LIBÉRATION CONTRÔLÉE.

(57) Composition pharmaceutique à résidence gastrique, caractérisée en ce qu'elle comporte deux ou trois couches et en ce qu'elle comprend:  
(a) un principe actif associé à un excipient modifiant sa libération,  
(b) un système générateur de dioxyde de carbone dans une matrice hydrophile polymérique gonflante,  
(c) et (b) pouvant être compris dans une même couche ou dans des couches distinctes.



## COMPOSITION PHARMACEUTIQUE À RÉSIDENCE GASTRIQUE ET À LIBÉRATION CONTRÔLÉE

La présente invention a pour objet des compositions pharmaceutiques à résidence gastrique et à libération contrôlée.

On cherche le plus souvent à administrer les médicaments par voie orale. Cependant, l'administration par voie orale est parfois rendue difficile dans les cas où le principe actif a une faible biodisponibilité.

On entend ici par biodisponibilité la fraction de principe actif qui est absorbée depuis sa forme pharmaceutique et qui parvient dans le plasma.

D'autres principes actifs sont absorbés et peuvent donc être administrés par voie orale, mais leur absorption est incomplète et parfois irrégulière. Certains autres principes actifs sont bien absorbés à partir de formes pharmaceutiques à libération rapide, le principe actif étant alors libéré en moins d'une demi-heure, mais sont moins bien absorbés à partir de formes pharmaceutiques à libération prolongée.

Une telle biodisponibilité faible et irrégulière peut être le résultat de plusieurs facteurs. Parmi eux on peut citer une faible solubilité ou une dissolution très lente du principe actif, une dégradation chimique ou enzymatique du principe actif dans le tractus gastro-intestinal ou une absorption lente ou incomplète du principe actif.

En effet, un certain nombre de principes actifs, bien que suffisamment solubles, sont peu absorbés au niveau colonique ou moins absorbés à ce niveau qu'au niveau des parties hautes de l'intestin grêle, à savoir le duodénum, le jéjunum et l'iléum.

D'autre part, une forme à libération prolongée est utile pour beaucoup de médicaments, par exemple pour permettre une administration moins fréquente : 1 fois par jour au

lieu de 2 fois ou 2 fois par jour au lieu de 3 fois.

Lorsque le principe actif est absorbé dans les régions basses du tractus gastro-intestinal de façon lente ou incomplète, la conception d'une forme à libération prolongée, qui typiquement devrait libérer le principe actif pendant 12 à 16 heures devient difficile. Le problème devient d'autant plus difficile s'il existe une fenêtre d'absorption, c'est à dire que le principe actif est bien absorbé seulement dans une partie du tractus gastro-intestinal. Par exemple le principe actif peut être bien absorbé seulement au niveau duodénal et jéjunal. En effet, une forme pharmaceutique à libération prolongée nécessite un temps de libération d'au moins 8 heures, qui n'est pas atteint dans le cas d'un principe actif à absorption essentiellement au niveau des parties hautes de l'intestin grêle. C'est le problème que se propose de résoudre la demanderesse.

La présente invention vise donc à ralentir la vitesse de passage gastro-intestinal et donc à augmenter le temps disponible pour l'absorption au niveau des parties hautes de l'intestin grêle et plus spécifiquement duodénum, jéjunum et iléum, tout en contrôlant le profil de libération.

L'invention consiste ainsi en une composition pharmaceutique à résidence gastrique, caractérisée en ce qu'elle comporte deux ou trois couches et en ce qu'elle comprend :

(a) un principe actif associé à un excipient modifiant sa libération,

(b) un système générateur de dioxyde de carbone dans une matrice hydrophile polymérique gonflante.

Les comprimés à deux ou trois couches réalisés à partir des différentes combinaisons de (a) et de (b) font partie de l'invention, (a) et (b) pouvant être compris dans une même couche [(a)+(b)] ou dans des couches distinctes [(a)] et [(b)]. Les couches redondantes [(a)], [(b)] ou [(a)+(b)]

dans un même comprimé peuvent posséder des compositions et des dimensions différentes,

Font également partie de l'invention les compositions à résidence gastrique à deux ou trois couches comprenant (a) et (b), caractérisées en ce qu'elles comportent une couche soluble et/ou érodable. Le comprimé peut ainsi comporter une couche [(a)+(b)] et une couche soluble et/ou érodable pour donner un comprimé bi-couche ou bien une couche 10 soluble et/ou érodable recouverte de deux couches extérieures [(a)+(b)] pour donner un comprimé triple-couche.

Ce mode de réalisation permet, comme toutes les compositions selon l'invention, d'obtenir une augmentation 15 graduelle de la surface de contact entre le comprimé et les liquides contenus dans l'estomac afin de tendre vers un profil de dissolution d'ordre zéro, à savoir un profil de libération contrôlé.

20 Les compositions selon l'invention sont caractérisées par le fait qu'au contact avec le suc gastrique, le(s) couche(s) [(b)] ou [(a)+(b)] augmentent de volume grâce au gonflement de la matrice polymérique hydrophile et la production immédiate en dioxyde de carbone. De cette façon 25 la flottaison est obtenue rapidement et le temps de résidence gastrique obtenu est important.

Les compositions pharmaceutiques selon l'invention peuvent par exemple être utiles pour les benzamides et les 30  $\alpha_1$ -antagonistes, ainsi que les principes actifs suivants : le captopril, le furosémide, l'acide ursodésoxycholique, l'amoxicilline.

Les benzamides sont en particulier le métoclopramide, le 35 vénalipride, l'alizapride, le clébopride et plus particulièrement en l'amisulpride, le tiapride, le sulpiride et leurs sels.

Les  $\alpha_1$ -antagonistes sont en particulier la terazosine et

l'alfuzosine ainsi que leurs sels, en particulier le chlorhydrate d'alfuzosine. Ils sont destinés notamment au traitement de l'hypertrophie bénigne de la prostate.

- 5 Le captoril est utilisé notamment pour le traitement de l'hypertension, le furosémide comme diurétique, l'amoxicilline et ses sels comme antibiotique, et l'acide ursodésoxycholique et ses sels est utilisé pour le traitement des cholélithiases, désordres hépatiques et  
10 syphilis.

Au sens de la présente invention, les différents énantiomères ou diastéréoisomères des différents principes actifs ou familles de principes actifs (benzamides, 15  $\alpha_1$ -antagonistes) sont également couverts, y compris leurs mélanges, en particulier leurs mélanges racémiques, mais également leurs sels.

Parmi les principes actifs qui conviennent plus 20 particulièrement aux compositions selon l'invention, on peut citer le (D)-tartrate d'amisulpride, le (D)-tartrate du (S)-(-)-amisulpride, le chlorhydrate de tiapride et le chlorhydrate d'alfuzosine.

- 25 La figure 1 représente trois modes de réalisation de l'invention avec différentes dispositions de (a) et (b).

La figure 2 représente le profil de dissolution du 30 chlorhydrate de tiapride formulé dans un comprimé selon l'invention, à trois couches.

Le système générateur de dioxyde de carbone a pour principale fonction de former du dioxyde de carbone sous forme de bulles. Ces bulles contribuent à amener 35 rapidement, puis à maintenir la composition pharmaceutique de l'invention à la surface des liquides contenus dans l'estomac.

Un système générateur de dioxyde de carbone convenant dans

une composition pharmaceutique selon l'invention, comprend généralement au moins un agent générateur de dioxyde de carbone. L'agent générateur de dioxyde de carbone est habituellement un carbonate d'un métal alcalin ou alcalino-  
5 terreux, tel le carbonate de calcium ou un bicarbonate d'un métal alcalin, de préférence le bicarbonate de sodium.

Un tel système générateur de dioxyde de carbone, constitué seulement d'un agent générateur de dioxyde de carbone, ne  
10 commence à former des bulles de dioxyde de carbone qu'après avoir été mis en contact avec un milieu à pH acide,  
généralement celui de l'estomac.

Afin d'accélérer la formation des bulles de dioxyde de carbone, et donc d'améliorer la flottaison de la composition pharmaceutique à résidence gastrique de l'invention, on préfère mettre en oeuvre un système générateur de dioxyde de carbone indépendant du pH. Un tel système peut comprendre un agent générateur de dioxyde de carbone tel que ceux mentionnés plus haut, ainsi qu'au moins un composé acide choisi dans le groupe constitué par les acides monocarboxyliques comme l'acide lactique, les acides polycarboxyliques et les sels partiels d'acides polycarboxyliques. A titre de composés acides on peut plus particulièrement citer les acides tartrique, maléique, malonique, malique, fumarique, succinique, adipique, citrique et leurs sels partiels, tel que le citrate monosodique.

30 Dans un tel système générateur de dioxyde de carbone, la teneur en composé acide est généralement choisie de sorte que le nombre de moles en l'edit composé acide par rapport au nombre de moles en ledit agent générateur de dioxyde de carbone soit de 0,7 à 1,4 fois la stoechiométrie.  
35 Toutefois, si le principe actif ou tout autre composant entrant dans la formulation de la composition selon l'invention présente un caractère basique, il peut être requis d'augmenter en conséquence la teneur en composé acide.

Les polymères hydrophiles convenant pour former une matrice hydrophile polymérique gonflante peuvent être choisis parmi :

- les polysaccharides naturels comme les alginates, la gomme de xanthane, la gomme de guar, la gomme arabique ou la gomme de caroube,
- 5 - les polysaccharides hémisynthétiques, en particulier les dérivés de la cellulose comme la méthylhydroxyéthylcellulose, la carboxyméthylcellulose et ses sels tels la carboxyméthylcellulose sodique ou la carboxyméthylcellulose calcique, et préférablement, l'hydroxypropylcellulose, hydroxypropylméthylcellulose et les mélangés d'hydroxypropylcellulose et d'hydroxypropylméthylcellulose ou
- 10 - les polymères hydrophiles synthétiques comme les polyvinylpyrrolidones, les polymères dérivés des acides acrylique et méthylacrylique et leurs sels, tels les polyacrylates, notamment ceux commercialisés sous la marque Carbopol® ou les polymères d'acides aminés comme les polylysines.
- 15
- 20

La matrice hydrophile polymérique gonflante peut être constituée d'un seul polymère hydrophile cité ci-dessus ou d'un mélange de plusieurs d'entre eux et préférentiellement jusqu'à trois d'entre eux.

Afin de favoriser une augmentation rapide du volume de la composition pharmaceutique, avec les polymères hydrophiles précédemment cités, on peut utiliser des produits et/ou excipients hydrophiles capables de favoriser l'hydratation des matrices polymériques gonflantes. On peut utiliser à cet effet les diluants hydrophiles tels que le lactose, le mannitol, le sorbitol, la cellulose microcristalline. On peut aussi introduire des substances qui permettent un mouillage plus rapide de la ou des matrices polymériques gonflantes, en facilitant de cette façon l'interaction entre les composants de cette ou ces couches et les fluides biologiques. Des exemples de telles substances sont le laurylsulphate de sodium, le rinoléate de sodium, le

teradecylsulphate de sodium, le dioctylsulphosulphonate de sodium, le cétomagrocol, le poloxamère, les polysorbates, ou tout autre tensio-actif pharmacologiquement acceptable.

- 5 On peut distinguer deux cas dans le choix des excipients modifiant la libération du principe actif compris dans (a) :
- Dans le cas où le principe actif et le système générateur de dioxyde de carbone sont dans la même couche [(a)+(b)],
- 10 le ou les polymères hydrophiles qui forment la ou les matrices hydrophiles gonflantes jouent le rôle de modification de la libération du principe actif. Dès lors, un excipient spécifique modifiant la libération du principe actif n'est pas ajouté aux polymères hydrophiles gonflantes.
- 15 - Dans le cas où le principe actif est dans une couche [(a)] ne comprenant pas (b), les excipients modifiant la libération du principe actif sont soit des polymères hydrophiles, soit des substances lipidiques qui peuvent former une matrice, soit une association des deux.

20 Les polymères hydrophiles pouvant modifier la libération du principe actif peuvent être choisis parmi ceux qui sont listés ci-dessus comme polymères hydrophiles formant une matrice gonflante, auxquels on peut ajouter l'éthylcellulose, la méthylcellulose, et les copolymères acryliques parmi lesquels ceux commercialisés sous la marque Eudragit®.

25 Les substances lipidiques peuvent être choisies parmi l'huile de ricin hydrogénée, la cire d'abeille, la cire de carnauba, le trimyristate de glycérol, le trilaurate de glycérol, le tristéarate de glycérol, le cetyl palmitate, et le bénenate de glycérol.

30 Le matériau soluble et/ou érodable dont une couche peut être constituée peut être choisi parmi : les diluants solubles tel que le lactose, le mannitol, le sorbitol, le xylitol, les polyalcools, parfois mélangés avec d'autres diluants hydrophiles tel que la cellulose microcristalline. Des polymères tels que l'hydroxyéthylcellulose, la

carboxyméthylcellulose, l'alginate, l'albumine, l'amidon soluble et la gélatine peuvent être incorporés dans cette couche soluble et/ou érodable jusqu'à un pourcentage de 25% en poids pour contrôler la vitesse d'érosion et/ou

5 solubilisation.

La réalisation technique des comprimés peut amener à introduire :

- des agents lubrifiants tels que le stéarate de magnésium,
- 10 le stéaryl fumarate de sodium, l'acide stéarique, le monostéarate de glycérol, les polyoxyéthyléneglycols ayant un poids moléculaire de 400 à 7 000 000, l'huile de ricin hydrogénée, le bhéname de glycérol, les glycérides mono, bi- ou trisubstitués,
- 15 - des agents d'écoulement, tels que la silice colloïdale ou toute autre silice,
- et des liants, tampons, absorbants, ainsi que tout autre additif pharmaceutiquement acceptable.

20 Selon des modes de réalisation préférés, les compositions de l'invention peuvent prendre les différentes formes suivantes :

(1) un comprimé bi-couche, la première couche comprenant le principe actif et un excipient modifiant sa libération et  
25 la deuxième couche comprenant un générateur de dioxyde de carbone dans une matrice polymérique gonflante.

Ce type de comprimé est représenté à la figure 1(i).

(2) un comprimé triple-couche, la première couche comprenant le principe actif et un excipient modifiant sa libération et les deux couches extérieures comprenant un générateur de dioxyde de carbone dans une matrice polymérique gonflante. La composition et la dimension des deux couches extérieures peuvent être identiques ou différentes.

35 Ce type de comprimé est représenté à la figure 1(ii).

(3) un comprimé triple-couche, les couches extérieures comprenant le principe actif associé à un excipient modifiant sa libération et un générateur de dioxyde de carbone, le tout dans une matrice polymérique gonflante et

la couche intérieure étant constituée d'un matériau soluble et/ou érodable et éventuellement d'un générateur de dioxyde de carbone. La composition et la dimension des deux couches extérieures peuvent être identiques ou différentes.

8 Ce type de comprimé est représenté à la figure 1(iii).

Les comprimés de l'invention peuvent être produits de la manière suivante : on mélange des poudres et/ou des granulés en utilisant les technologies de production 10 actuelles donc avec un procédé de production qui peut être immédiatement transféré sur le plan industriel.

Le comprimé pharmaceutique à deux ou trois couches est obtenu selon des procédés de compression très utilisés et 15 connus par l'homme du métier.

Par exemple on peut produire les comprimés en utilisant des presses rotatives capables de produire des comprimés "multi-couches".

20 Normalement, la force de compression de travail varie de 7 à 50 kN (ou kilo newtons), et l'on obtient des comprimés à deux ou trois couches ayant une forme cylindrique, lenticulaire, sphéroïdale, ovoidale, qui permettent une 25 administration et une déglutition faciles.

Selon la quantité en principe actif qui est véhiculée chaque couche du comprimé peut avoir une épaisseur 30 différente allant de 0,2 à 8 mm, mais de préférence de 1 mm à 4 mm.

A la composition pharmaceutique on peut en outre appliquer un enrobage en matériaux polymériques ayant pour but une simple protection de la composition pharmaceutique. 35 L'enrobage doit alors être soluble en solution acide et neutre.

L'enrobage peut être appliqué par des méthodes classiques connues de l'homme du métier à l'aide de solutions

organiques ou aqueuses.

Les teneurs en les différents composés constitutifs d'une composition pharmaceutique selon l'invention sont généralement choisies de sorte que la densité relative dans l'estomac de cette composition soit inférieure à 1,00.

Habituellement, une composition pharmaceutique selon l'invention comprend de 0,5 à 70 %, de préférence de 2 à 10 60 % en poids de principe actif, de 10 à 80 %, de préférence de 15 à 60 % en poids d'excipient modifiant la libération de principe actif, de 10 à 75 %, de préférence de 15 à 60 % en poids en au moins un polymère hydrophile et de 2,5 à 50 %, de préférence 10 à 40 % en poids d'agent 15 générateur de dioxyde de carbone, les pourcentages étant exprimés par rapport au poids total de ladite composition.

L'exemple suivant illustre la présente invention.

20 Exemple: Comprimé flottant à libération prolongée à 3 couches de chlorhydrate de tiapride

Deux granulés sont préparés. Pour le granulé 1, Methocel® K100M, Avicel® PH102, et acide tartrique sont mélangés à 25 sec, puis ils sont granulés avec de l'eau, dans un mélangeur granulateur, puis les granulés obtenus sont séchés. Les autres composants, stéarate de magnésium, Aerosil® 200, et carbonate monosodique sont ensuite ajoutés à sec, et mélangés. Pour le granulé 2, chlorhydrate de 30 tiapride, Methocel®, et Avicel® sont mélangés à sec, puis ils sont granulés avec de l'eau, dans un mélangeur granulateur, puis les granulés obtenus sont séchés. Le stéarate de magnésium et l'Aerosil® sont ajoutés à sec, et mélangés. Des comprimés à 3 couches sont préparés, 35 contenant 250 mg de granulé 1 dans la première couche extérieure, 280 mg de granulé 2 dans la couche intérieure, qui contient 100 mg tiapride base sous forme de chlorhydrate, et 200 mg granulé 1 dans la deuxième couche extérieure.

## Granulé 1 : couches extérieures 1 et 3

	Methocel® K100M <sup>1</sup>	45,6 %
	Avicel® PH102 <sup>2</sup>	15,3 %
	Acide tartrique	17,9 %
5	Carbonate monosodique	20,0 %
	Stéarate de magnésium	1,0 %
	Aérosil® 200 <sup>3</sup>	0,2 %
		100,0 %

10

## Granulé 2 : couche intérieure 2.

	Chlorhydrate de tiapride	39,6 %
	Methocel® K100M	41,6 %
	Avicel® PH101	17,6 %
15	Aérosil® 200	0,2 %
	Stéarate de magnésium	1,0 %
		100,0 %

1 silice colloïdale commercialisée par la société Degussa

20 2 hydroxypropylméthylcellulose commercialisée par Dow Chemical Co.

3 cellulose microcristalline commercialisée par Edward Mendell Co.

La dissolution *in vitro* est testée selon la méthode suivante :

25 On utilise l'appareil à palettes décrit par la Pharmacopée européenne. L'agitation s'élève à 200 tpm. L'absorbance UV est lue en continu, grâce à un prélèvement par pompe péristaltique. Le pourcentage de tiapride dissous est déterminé en fonction du temps, par comparaison de  
 30 l'absorbance UV à 288 nm de l'échantillon avec celui d'un étalon de tiapride chlorhydrate de concentration 0,222 mg/ml dans le milieu de dissolution. Le milieu de dissolution est constitué de 1000 ml d'acide chlorhydrique 0,01 M. Les résultats sont rapportés dans la figure 2.

35

On obtient une libération contrôlée du chlorhydrate de tiapride.

## Revendications

1. Composition pharmaceutique à résidence gastrique, caractérisée en ce qu'elle comporte deux ou trois couches 5 et en ce qu'elle comprend :
  - (a) un principe actif associé à un excipient modifiant sa libération,
  - (b) un système générateur de dioxyde de carbone dans une matrice hydrophile polymérique gonflante,

10 (a) et (b) pouvant être compris dans une même couche [(a)+(b)] ou dans des couches distinctes [(a)] et [(b)] et les couches redondantes [(a)], [(b)] ou [(a)+(b)] dans un même comprimé pouvant posséder des compositions et des dimensions différentes.

15

- 2. Composition selon la revendication 1, caractérisée en ce que l'excipient modifiant la libération du principe actif peut être choisi parmi :
  - les polysaccharides naturels comme les alginates, la gomme de xanthane, la gomme de guar, la gomme arabique, la gomme de caroube,
  - les polysaccharides hémisynthétiques comme la méthylhydroxyéthylcellulose, la carboxyméthylcellulose et ses sels tels la carboxyméthylcellulose sodique ou la carboxyméthylcellulose calcique, l'hydroxypropylcellulose, l'hydroxypropylméthylcellulose et les mélanges de d'hydroxypropylcellulose et d'hydroxypropylméthylcellulose,
  - les polyvinylpyrrolidones, les polyacrylates, les polyméthylacrylates et les polymères d'acides aminés,

20 mais aussi, dans le cas où (a) et (b), tels que définis à la revendication 1, sont dans des couches distinctes, également parmi :
  - l'éthylcellulose, la méthylcellulose, les copolymères acryliques,
  - les substances lipidiques comme l'huile de ricin hydrogénée, la cire d'abeille, la cire de carnauba, le trimyristate de glycérol, le trilaurate de glycérol, le tristéarate de glycérol, le cetyl palmitate et le bétéonate de glycérol.

25

30

35

3. Composition selon la revendication 1 ou 2, caractérisée en ce que le système générateur de dioxyde de carbone comprend au moins un agent générateur de dioxyde de carbone pouvant être choisi parmi un carbonate d'un métal alcalin ou alcalino-terreux, tel le carbonate de calcium ou un bicarbonate d'un métal alcalin, tel le bicarbonate de sodium.
- 10 4. Composition selon la revendication 3, caractérisée en ce que le système générateur de dioxyde de carbone comprend au moins un agent générateur de dioxyde de carbone et au moins un composé acide choisi dans le groupe constitué par les acides monocarboxyliques, les acides polycarboxyliques et 15 les sels partiels d'acides polycarboxyliques.
5. Composition selon l'une des revendications 3 ou 4, caractérisée en ce que le composé acide est l'acide tartrique, l'acide succinique, l'acide citrique ou l'un de 20 leurs sels partiels tel que le citrate monosodique.
6. Composition selon l'un des revendications 1 à 5, caractérisée en ce que la matrice hydrophile polymérique gonflante est formée par un à trois polymères différents 25 choisis parmi :
- les polysaccharides naturels comme les alginates, la gomme de xanthane, la gomme de guar, la gomme arabique, la gomme de caroube,
  - les polysaccharides hémisynthétiques comme la 30 méthylhydroxyéthylcellulose, la carboxyméthylcellulose et ses sels tels la carboxyméthylcellulose sodique ou la carboxyméthylcellulose calcique, l'hydroxypropylcellulose, l'hydroxypropylméthylcellulose et les mélanges de d'hydroxypropylcellulose et d'hydroxypropylméthylcellulose,
  - 35 - les polyvinylpyrrolidones, les polyacrylates, les polyméthylacrylates et les polymères d'acides aminés comme les polylysines.
7. Composition selon l'une des revendications 1 à 6,

caractérisée en ce que le principe actif est un benzamide, tel que métoclopramide, véralipride, alizapride, clébopride, amisulpride, tiapride ou sulpiride, sous forme d'énanthiomère, de diastéréoisomères ou de mélange, en particulier de mélange racémique, ou l'un de ses sels.

8. Composition selon la revendication 7, caractérisée en ce que le benzamide est le (D)-tartrate d'amisulpride, le (D)-tartrate du (S)-(-)-amisulpride ou le chlorhydrate de tiapride.

9. Composition selon l'une des revendications 1 à 6, caractérisée en ce que le principe actif est un  $\alpha_1$ -antagoniste tel que terazosine ou alfuzosine sous forme d'énanthiomère, diastéréoisomère ou de mélange, en particulier de mélange racémique ou l'un de ses sels, en particulier le chlorhydrate d'alfuzosine.

10. Composition selon l'une des revendications 1 à 6, caractérisée en ce que le principe actif est le captopril, le furosemide, l'acide ursodésoxycholique ou l'amoxicilline, ou l'un de leurs sels.

Figure 1

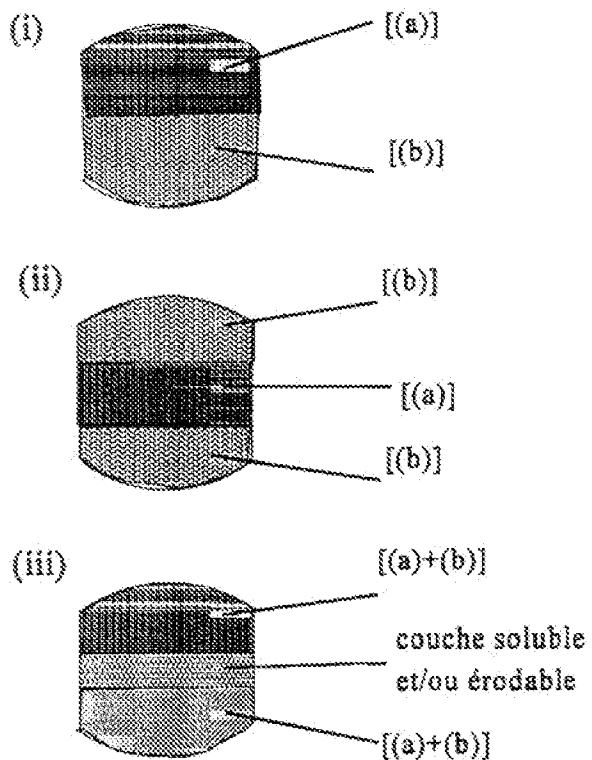
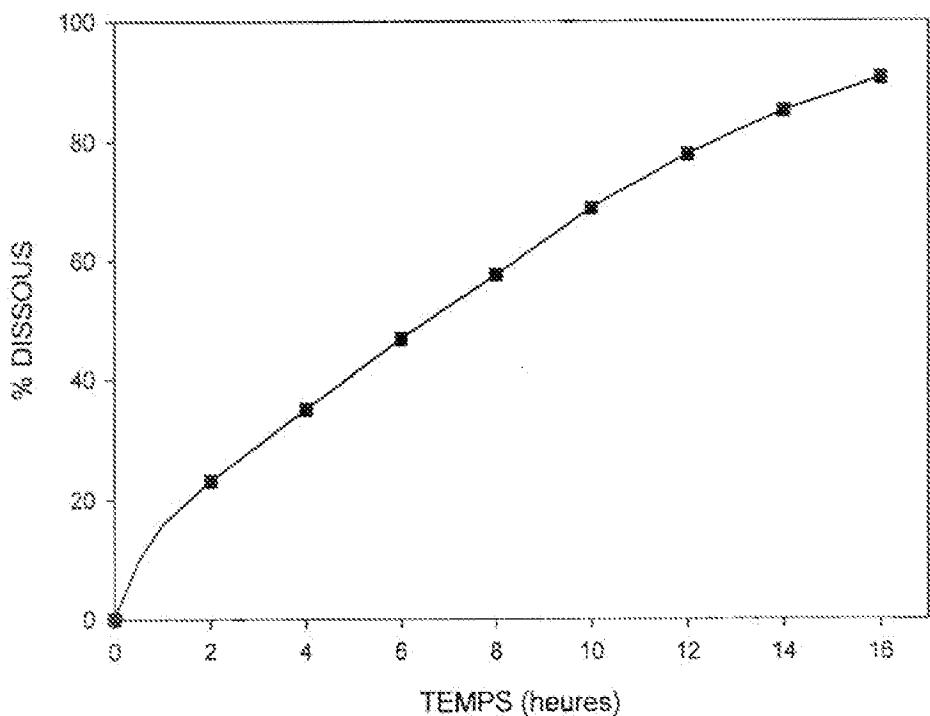


Figure 2



INSTITUT NATIONAL  
de la  
PROPRIETE INDUSTRIELLE

RAPPORT DE RECHERCHE  
PRELIMINAIRE

établi sur la base des dernières revendications  
déposées avant le commencement de la recherche

N° d'enregistrement  
national

FA 566941  
FR 9812977

DOCUMENTS CONSIDERES COMME PERTINENTS		Revendications concernées de la demande examinée
Catégorie	Citation du document avec indication, en cas de besoin, des parties pertinentes	
X	EP 0 669 129 A (BAYER) 30 août 1995 * revendications * * exemples *	1-6,10
A	WO 98 11879 A (DEPOMED) 26 mars 1998 * revendications *	1-6,10
A	WO 97 47285 A (DEPOMED) 18 décembre 1997 * revendications *	1-7
A	WO 96 29054 A (BOOTS) 26 septembre 1996 * revendications * * exemples *	1-7,10
E	FR 2 762 213 A (SYNTHELABO) 23 octobre 1998 * le document en entier *	1-8
		-----
		DOMAINES TECHNIQUES RECHERCHES (Int.Cls.)
		A61K
Date d'achèvement de la recherche		Examinateur
30 juin 1999		Scarpioni, U
CATEGORIE DES DOCUMENTS CITES		
X : particulièrement pertinent à lui seul Y : particulièrement pertinent en combinaison avec un autre document de la même catégorie A : pertinent à l'encontre d'au moins une revendication ou arrière-plan technologique général O : divulgation non écrite P : document intercalaire		
T : théorie ou principe à la base de l'invention E : document de brevet bénéficiant d'une date antérieure à la date de dépôt et qui n'a été publié qu'à cette date de dépôt ou qu'à une date postérieure. D : cité dans la demande L : cité pour d'autres raisons S : membre de la même famille, document correspondant		